

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Lehrstuhl für Toxikologie und Pharmakologie
Vorstand: Professor Dr. C.-J. Estler

Der Einfluß von
Naftidrofuryl-INN und Äthanol
einzeln und in Kombination auf den
Leberstoffwechsel von Mäusen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Reinhold Hübner
aus Hersbruck

1983



Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Lehrstuhl für Toxikologie und Pharmakologie
Vorstand: Professor Dr. C.-J. Estler

Der Einfluß von
Naftidrofuryl-INN und Äthanol
einzeln und in Kombination auf den
Leberstoffwechsel von Mäusen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Reinhold Hübner
aus Hersbruck

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

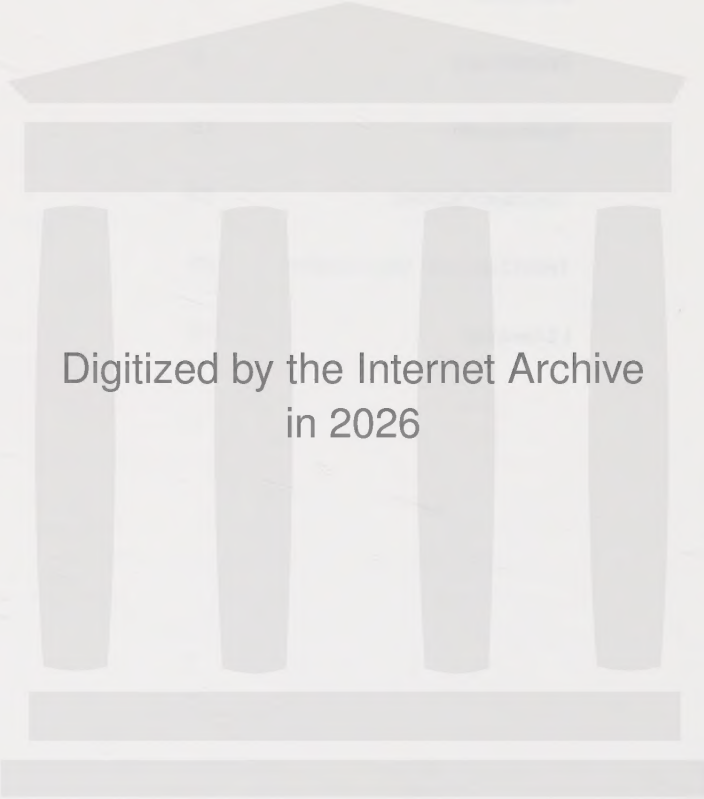
Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. G.-J. Estler

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.1983

Inhaltsverzeichnis

Einführung	1
Methodik	4
Ergebnisse	9
Diskussion	18
Zusammenfassung	23
Tabellen und Abbildungen	25
Literatur	38



Digitized by the Internet Archive
in 2026

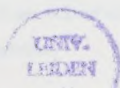
https://archive.org/details/IA41546206_0118

Einführung

Bei Naftidrofuryl [3-(1-Naphthyl)-2-tetrahydrofuryl-propionsäure- β -diethylester] handelt es sich um eine Substanz, die in Form ihres Hydrogenoxalats wegen ihrer spasmolytischen und gefäßerweiternden Wirkung zur Behandlung von zerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen verwendet wird. Nach Fontaine und Mitarb. (1968) zeichnet sich Naftidrofuryl durch eine ganglioplegische und postganglionär-hemmende Wirkung aus. Diese Eigenschaften wurden an wachen und narkotisierten Katzen sowie an narkotisierten Hunden demonstriert. Am isolierten Rattendarm konnten Fontaine und Mitarb. (1968) eine spasmolytische Wirkung von Naftidrofuryl auf die glatte Muskulatur von etwa achtfacher Stärke des Papaverin nachweisen. Eine Wirkung auf die Noradrenalin-speichernden Granula sowie auf die Noradrenalinrezeptoren der Gefäßwand wurde nicht beobachtet. Aufgrund dieser Eigenschaften führt Naftidrofuryl, wie am narkotisierten Hund durch Messung mit dem Scippley-Wilson-Rotameter geprüft und bestätigt wurde, zu einer erhöhten arteriellen Durchblutung (Fontaine und Mitarb., 1963).

Gute klinische Ergebnisse einer Naftidrofuryl-Behandlung bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien von Stadium II bis IV nach Fontaine wurden von verschiedenen Beobachtern veröffentlicht (Berghaus u. Senge, 1968; Fontaine u. Mitarb. 1968, 1969; Bötticher u. Raithel, 1971; Hauch u. Levai, 1973; Baumann u. Puppe, 1976).

In ähnlicher Weise wie die periphere Durchblutung kann durch Verabreichung von Naftidrofuryl auch die zerebrale Blutversorgung verbessert werden (Meynaud u. Mitarb., 1973 b; Kaufmann u. Förster, 1970; Wallerstein u. Mitarb., 1975). Eichhorn (1969) berichtet aufgrund seiner radiocirculographischen Untersuchungen über eine Zunahme der Hirndurchblutung besonders bei Patienten mit frischen zerebralen Insulten.



Khan und Mitarb. (1975) fanden bei der Behandlung von Innenohrschwerhörigkeit und Schwindel mit Naftidrofuryl eine signifikante Besserung der Symptome bei Patienten, die vor allem an Hörsturz und an Morbus Meniere erkrankt waren und führen dies auf die hämodynamische und metabolische Wirkung des Naftidrofuryl zurück. Finke (1976) stellte bei der Behandlung von Patienten mit zerebraler Gefäßsklerose mit Naftidrofuryl einen günstigen Effekt auf die zerebrale Durchblutung fest, was an der Arteria ophthalmica durch die Zunahme des Pulsationsvolumens gezeigt werden konnte.

Quadbeck konnte anhand von EEG-Untersuchungen bei Ratten im Sauerstoffmangeltest zeigen, daß Naftidrofuryl die Ernährungssituation des Gehirns bei Sauerstoffmangel eindeutig verbessert und daß mit C¹⁴ markierte Glukose im Gehirn von mit Naftidrofuryl behandelten Ratten in höheren Konzentrationen auftrat, als bei der Kontrollgruppe. Meynaud und Mitarb. (1973) stellten bei Untersuchungen am Hirnstoffwechsel der Maus fest, daß Naftidrofuryl den Energiestoffwechsel, insbesondere den Glucoseabbau, beschleunigt, wobei die verfügbare Energie zunimmt. Diese Vermehrung an Energiereserven ermöglicht es dem Gehirn, den biochemischen Veränderungen, wie sie als Folge einer schweren Ischämie im experimentellen Modell auftreten, besser zu widerstehen. Bei der Untersuchung bestimmter Enzymaktivitäten hat sich dabei gezeigt, daß die Glykolyse durch Naftidrofuryl nicht beeinflusst wird, wogegen die aerobe Phase des Glucoseabbaus auf der Stufe der Bernsteinsäure-dehydrogenase beschleunigt wird. (Meynaud und Mitarb., 1973). Es wird dabei angenommen, daß die Förderung der energieliefernden Stoffwechselschritte eine allgemeine Beschleunigung des Hirnstoffwechsels widerspiegelt.

Ähnliche Wirkungen wie im Gehirn wurden auch in der Skelettmuskulatur beobachtet (Elert und Mitarb., 1976). Bei Unter-

suchungen über den Energiehaushalt des Herzens bei anoxischen Mäusen fand sich unter Naftidrofuryl in der postanoxischen Erholungsphase eine beschleunigte Normalisierung des während des Atemstillstands stark abgefallenen Gehaltes des Herzens an Kreatinphosphat sowie eine verlangsamte Wiederauffüllung der Glykogenbestände (Estler und Mitarb., 1980). Die Autoren vermuten, daß unter Naftidrofuryl die Synthese von energiereichen Phosphaten auf Kosten der Glykogensynthese begünstigt wird.

In einer klinischen Studie fanden Majumdar und Mitarb. (1979), daß Naftidrofuryl bei Alkoholikern die Leberfunktion, gemessen an der Indocyanin-clearance, signifikant verbesserte. Der dieser Wirkung zugrunde liegende Mechanismus ist zur Zeit nicht bekannt. Es könnte sein, daß eine Verbesserung der Leberdurchblutung eine wesentliche Rolle spielt; es könnte aber auch sein, daß Naftidrofuryl in der Leber, ähnlich wie in anderen Organen, zu einer Verbesserung der durch Alkohol gestörten Stoffwechselsituation führt.

Da der Einfluß von Naftidrofuryl auf den Leberstoffwechsel bisher noch nicht eingehend untersucht worden ist, wurde in der vorliegenden Studie der Einfluß von Naftidrofuryl auf den Gehalt der Leber an ATP (als Parameter für den Energiestoffwechsel), Lactat und Pyruvat (als Parameter für den Redoxzustand und damit indirekt für die Sauerstoffversorgung) und Triglyceriden sowie auf den Gehalt des Serums an Triglyceriden und unveresterten Fettsäuren (als Parameter für den Fettstoffwechsel) bestimmt. Daneben wurde der Gehalt des Serums an Leucinaminopeptidase, alkalischer Phosphatase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Sorbitdehydrogenase (SDH) bestimmt, d.h. an Enzymen, deren Zunahme im Blut geeignet ist, Aufschluß über eine evtl. vorliegende Schädigung der Leberzellen zu geben. Diese Untersuchungen wurden gleichzeitig an gesunden Mäusen und an Mäusen durchgeführt, bei denen durch eine einmalige Verabreichung einer toxischen Alkoholmenge eine akute Leberschädigung hervorgerufen wurde.

Methodik

Alle Versuche wurden an ausgewachsenen weiblichen NMRI-Mäusen mit einem Körpergewicht von 23-26 g vorgenommen, die unter Standardbedingungen gehalten wurden, d.h. bei 25°C Raumtemperatur und konstantem Tag-Nacht-Rhythmus. Vor und während des Versuches wurden die Tiere mit Standardfutter (Herilan^R) und Wasser ad libitum ernährt.

Behandlung der Tiere:

Die Versuchstiere wurden in vier Gruppen eingeteilt.

Gruppe I: (Alk./NaCl)

i.v.: 4 mg/g KG Äthanol (in 32 Gew.-%-Lösung von Äthanol
abs. in 0,9% NaCl. = 12,5 µl/g KG)

i.p.: 0,9% NaCl-Lösung, 10 µl/g KG.

Gruppe II: (NaCl/Naftidrofuryl-INN)

i.v.: 0,9% NaCl (gleiches Vol. wie unter I, 12,5 µl/g KG)

i.p.: 0,4% Naftidrofuryl-Lösung in physiologischer Kochsalzlösung: 40 µg/gKG (Volumen wie oben: 10 µl/g KG)

Gruppe III: (Alk./Naftidrofuryl-INN)

i.v.: 4 mg/g KG Äthanol (in 32 Gew.-%-Lösung von Äthanol
abs. in 0,9% NaCl = 12,5 µl/g KG)

i.p.: 0,4% Naftidrofuryl-Lösung in physiolog. NaCl-Lösung:
40 µg/g KG, (Volumen wie oben: 10 µl/g KG)

Gruppe IV: (NaCl/NaCl) - Vergleichsgruppe -

i.v.: 12,5 µl/g KG 0,9% NaCl (Volumen wie i.v. bei allen Gruppen)

i.p.: 10 µl/g KG 0,9% NaCl (Volumen wie i.p. bei allen Gruppen)

Die Tiere der Gruppen I und III erhielten zunächst 4 mg Äthylalkohol pro Gramm Körpergewicht in Form einer 32 (g/g) prozentigen Mischung von absolutem Äthanol mit 0,9 %-iger physiologischer Kochsalzlösung. Das verabreichte Volumen betrug dabei 12,5 µl/g. Die Applikation erfolgte sehr langsam intravenös in eine Schwanzvene. Sofort im Anschluß daran wurden jedem Tier der Gruppe III intraperitoneal 40 µg pro Gramm Körpergewicht Naftidrofuryl⁺ (berechnet als freie Base) in Form einer 0,4 %-igen Lösung von Naftidrofurylhydrogenoxalat in physiologischer Kochsalzlösung gegeben. Die Versuchstiere der Gruppe I erhielten zum Vergleich das gleiche Volumen an physiologischer Kochsalzlösung i.p. verabreicht.

Die Tiere der Gruppen II und IV wurden wie folgt behandelt: Gruppe II erhielt intravenös physiologische Kochsalzlösung. Das verabreichte Volumen (12,5 µl/g) entsprach dem der Äthanolgabe in den Gruppen I und III. Sofort im Anschluß daran erhielten die Versuchstiere der Gruppe II eine intraperitoneale Gabe von 40 µl/g Naftidrofuryl (Lösung wie oben). Gruppe IV diente als Kontrollgruppe. Diese Tiere erhielten sowohl i.v. als auch i.p. nur physiologische Kochsalzlösung im gleichen Volumen wie die anderen Gruppen. Die Behandlung der Tiere erfolgte jeweils morgens zwischen 7.30 und 8.30 Uhr.

Die den Tieren der Gruppen I und III verabreichte Äthanolmenge von 4 mg pro Gramm Körpergewicht intravenös wird bei sehr langsamer Injektion (über etwa 1-2 Minuten) von den Versuchstieren in der Regel gut toleriert und hat sich in früheren Versuchen als geeignet erwiesen, bei Mäusen einen akuten Leberschaden zu verursachen (Ammon u. Mitarb., 1966a; Estler, 1972, 1974, 1975).

⁺Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat wurde freundlicherweise von der Firma Lipha-Arzneimittel GmbH Essen zur Verfügung gestellt.

Die Naftidrofuryldosis von 40 µg/g Körpergewicht entspricht der in früheren Versuchen von Estler u. Mitarb. (1980) verwendeten und am Herzen als stoffwechselwirksam erwiesenen Dosis. Die nahezu gleichzeitige Gabe von Äthanol und Naftidrofuryl wurde gewählt, da Vorversuche ergeben hatten, daß bei vorausgehender Applikation von Naftidrofuryl 15 bzw. 30 Minuten vor der Alkohol-Gabe die Wirkung von Naftidrofuryl eher noch schwächer war als bei gleichzeitiger Applikation (Tabelle 1).

Blut- und Organgewinnung:

Die Tiere wurden 30, 60, 120 oder 240 Minuten nach der Verabreichung von Äthanol bzw. Naftidrofuryl zur Gewinnung von Blut bzw. Lebergewebe getötet. Zur Bestimmung von Konzentrationen aus der Leber geschah dies durch Einfrieren in flüssiger Luft. Dieses Verfahren hat den Zweck, das Gewebe möglichst rasch unter 0°C abzukühlen und so Stoffwechselreaktionen schnell abzustoppen. Anschließend wurden hautnahe gelegene Proben von Lebergewebe in noch gefrorenem Zustand präpariert und unter dauernder Geräte- und Probenkühlung mit flüssiger Luft zur Vermeidung vorzeitigen Auftauens enteiweißt.

Zur Gewinnung von Blut wurden die Versuchstiere durch Dekapitation getötet und das aus den Halsgefäßen abtropfende Blut in eisgekühlten Gefäßen aufgefangen. Das aus dem Blut durch sofortiges Abzentrifugieren gewonnene Serum wurde für die Bestimmung von Triglyceriden, Leucin-Aminopeptidase (LAP), alkalischer Phosphatase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Sorbitdehydrogenase (SDH) sowie von unveresterten Fettsäuren verwendet.

Zur Messung der Triglyceride wurde zunächst das Serum, das wie oben beschrieben gewonnen wurde, verwendet. Anschließend wurde an denselben Tieren die Leber freipräpariert und zur Triglyceridbestimmung aus dem Lebergewebe eine Probe eines oberflächlich gelegenen, blutarmen Leberlappens entnommen.

Analytische Methoden

Pyruvat, Lactat und ATP :

Zur Bestimmung von Pyruvat, Lactat und ATP wurde die gefrorene Leberprobe in Anlehnung an das Verfahren von Bücher enteiweißt. Als Enteiweißungsmittel diente eisgekühlte 0,6 n Perchlorsäure. Nach Abzentrifugieren in einer Kùhlzentrifuge wurden aus dem Überstand die einzelnen Bestimmungen unter Verwendung von Biochemica-Testkombinationen der Firma Boehringer-Mannheim durchgeführt. Die enzymatische Bestimmung von Pyruvat erfolgte dabei nach dem von Czok und Lamprecht (1974) beschriebenen Verfahren. Lactat wurde nach der Methode von Gutmann und Wahlefeld (1974) und ATP in Anlehnung an das Verfahren von Bücher (1947) bestimmt. Der Lactat-Pyruvat-Quotient wurde arithmetrisch ermittelt.

Freie (unveresterte) Fettsäuren, Leucin-Amino-Peptidase (LAP), Alkalische Phosphatase (AP), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Sorbitdehydrogenase (SDH) :

Die Bestimmung der unveresterten Fettsäuren erfolgte mit der kolorimetrischen Methode nach Timbrell u. Mitarb., (1980) wobei die Fettsäuren mit Chloroform ausgeschüttelt wurden, nachdem sie durch eine Triäthanolamin-Kupfer-II-Nitrat-Lösung verseift worden waren. Die Messung erfolgte nach einer Farbreaktion mit Natriumdithioldithiocarbaminat-Lösung gegen einen Standard.

Die Methode zur Messung von Leucin-Amino-Peptidase, nach neuer Nomenklatur Leucin-Arylamidase, ist von Nagel und Mitarb. (1964) beschrieben worden, Sorbitdehydrogenase wurde nach der Methode von Gerlach (1957) in der Modifikation von Gerlach und Schürmeyer (1960) bestimmt.

Das Verfahren zur Bestimmung von Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), nach neuer Nomenklatur Alanin-Aminotransferase (ALT) sowie von Alkalischer Phosphatase, das zur Anwendung kam, ist die "Optimierte Standardmethode" der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (1970, 1972). Außer bei der Bestimmung der unveresterten Fettsäuren wurden jeweils Biochemica-Testkombinationen der Firma Boehringer-Mannheim im Halbmicro- bzw. Microansatz verwendet.

Triglyceride:

Die Bestimmung aus dem Serum und aus der Gewebeprobe erfolgte mit der enzymatischen Halbmicromethode nach Wahlefeld (1974). Verwendet wurde dabei ebenfalls eine Biochemica-Testkombination der Firma Boehringer-Mannheim.

Auswertung der Versuchsergebnisse:

Die in den Abbildungen und Tabellen angegebenen Mittelwerte und deren Steuung (Standardabweichung s sowie der mittlere Fehler des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$) wurden aus jeweils 12-15 Einzelmeßwerten ermittelt. Die Versuchsergebnisse wurden mit Hilfe der Varianzanalyse statistisch geprüft. Unterschiede zwischen den Mittelwerten der einzelnen Gruppen wurden nach der Methode von Scheffé auf Signifikanz untersucht und als signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 0,05$ betrug.

Ergebnisse

1. Kontrolltiere (Gruppe IV)

Bei den Kontrolltieren traten zwischen den einzelnen Versuchsergebnissen zu den verschiedenen Untersuchungszeiten geringfügige Schwankungen der Werte auf. Sie lassen sich teils auf circadiane und andere biologische Rhythmen zurückführen, teils sind sie - und das gilt besonders für die initialen Veränderungen - durch den mit der Behandlung verbundenen Streß zu erklären.

2. Behandlung mit Äthanol (Gruppe I)

Auswirkungen auf den Pyruvatgehalt der Leber (Abb. 1) :
Die einmalige intravenöse Gabe von Äthanol in einer Dosis von 4 mg/g Körpergewicht bewirkte bei den untersuchten Mäusen eine starke Verminderung des Pyruvatgehaltes der Leber um fast 50% im Vergleich zu den nur mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Tieren. Diese zeigte sich schon nach 30 Minuten und blieb über die gesamte Beobachtungszeit bestehen. Die Unterschiede zu den Kontrollwerten waren zu allen Untersuchungszeiten signifikant.

Auswirkungen auf den Lactatgehalt der Leber (Abb. 2) :
Die mit Äthanol behandelten Versuchstiere zeigten schon nach einer halben Stunde einen Abfall des Lactatgehalts gegenüber den Kontrolltieren um etwa 20%, der sich nach 2 und 4 Stunden auf etwa 25% vergrößerte. Die Unterschiede zu den Kontrollwerten (Gruppe IV) waren nach 2 und 4 Stunden signifikant.

Auswirkungen auf den Lactat/Pyruvat-Quotienten (Abb. 3) :
Der Lactat/Pyruvat-Quotient in den Lebern der nur mit Äthanol und NaCl-Lösung behandelten Tiere lag um etwa ein Drittel höher als bei den Tieren der Kontrollgruppe,

die nur mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt worden waren. Etwa die gleiche Differenz fand sich auch nach 1, 2 und 4 Stunden. Die Unterschiede zur Kontrollgruppe waren zu allen Untersuchungszeiten signifikant.

Auswirkungen auf den ATP-Gehalt der Leber (Abb.4) :

Die Gruppe, die Äthanol und NaCl-Lösung verabreicht bekommen hatte, zeigte nach 30 und 60 Minuten keine Änderung im ATP-Gehalt der Leber gegenüber den Kontrolltieren; nach 2 und 4 Stunden lag eine geringe Absenkung gegenüber den Kontrollwerten vor. Die Veränderungen waren zu keiner Zeit signifikant.

Auswirkungen auf den Triglyceridgehalt der Leber (Abb.5) :

Der Triglyceridgehalt des Lebergewebes lag nach einer Versuchsdauer von 4 Stunden um fast 30% über dem Wert in der Kontrollgruppe IV. Dieser Unterschied war signifikant.

Auswirkungen auf den Triglyceridgehalt des Serums (Abb.6)

Der Triglyceridgehalt des Serums lag bei den mit Äthanol behandelten Tieren bei 97,34 mg/dl und damit um ca. 50% höher als in der Kontrollgruppe, bei der der Wert 64,25 mg/dl betrug. Dieser Unterschied war signifikant.

Auswirkungen auf den Gehalt des Serums an unveresterten (freien) Fettsäuren (Abb.7) :

Die Versuchstiere, die nur mit Äthanol und NaCl-Lösung behandelt worden waren, zeigten nach 30 Minuten einen um etwa 25%, nach 60 Minuten einen um 20% und nach 120 Minuten einen um 26% erniedrigten Gehalt des Serums an unveresterten Fettsäuren im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der nach 30 Minuten gefundene Unterschied war signifikant. Nach 4 Stunden normalisierten sich die Werte wieder und erreichten einen etwa gleich hohen Wert wie in der Kontrollgruppe.

Auswirkungen auf den GPT-Gehalt des Serums (Abb.8) :

Die bei den Tieren der Gruppe I (Behandlung mit Alkohol und physiologischer Kochsalzlösung) gemessenen Konzentrationen an Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) lagen nach 30 Minuten auf dem gleichen Niveau wie die der Kontrollgruppe, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten hatte. Nach 60 Minuten ergab sich eine signifikante Zunahme der GPT-Konzentration um 28%; nach 2 Stunden hatte sich diese Differenz auf 14% verringert, bei Versuchsende nach 4 Stunden hatte sich der Unterschied wieder auf rund 30% vergrößert. Auch dieser Unterschied war signifikant.

Auswirkungen auf den Gehalt des Serums an Sorbit-Dehydrogenase (SDH) - (Abb.9) :

Die Bestimmung von SDH wurde nur dann durchgeführt, wenn noch genügend Probenmaterial vorhanden war. Deshalb sind die gefundenen Werte nicht durch sehr viele Einzelergebnisse untermauert und nur bedingt aussagefähig.

Bei den Tieren der Versuchsgruppe I zeigte sich nach anfänglicher deutlicher Konzentrationszunahme (nach 1 und 2 Stunden) dann nach 4 Stunden ein Abfall der Werte unter die der Kontrollgruppe. Die Differenz nach 2 Stunden betrug über 30% ; nach 4 Stunden lag der Wert um 10% tiefer als in der Kontrollgruppe.

Auswirkungen auf den Gehalt des Serums an alkalischer Phosphatase (AP) - (Abb. 10) :

Bei den Tieren der Gruppe I wurde nach 30 Minuten eine geringfügig höhere (7%) Konzentration an alkalischer Phosphatase gefunden als in der Kontrollgruppe. Nach 60 und 120 Minuten waren die Werte in beiden Gruppen fast identisch, während nach 4 Stunden die AP-Konzentration in Gruppe I um 7% unter der der Kontrollgruppe lag. Die Differenzen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Auswirkungen auf den Gehalt des Serums an Leucin-Amino-peptidase (LAP) - (Abb. 11) :

Die Serumkonzentrationen der Leucin-Aminopeptidase lagen bei den Tieren der Gruppe I nach 30 Minuten um 14%, nach einer Stunde um 24% unter denen der Kontrollgruppe. Die letzte Differenz ist signifikant. Nach 2 Stunden näherten sich diese Werte wieder denen der Kontrollgruppe, um nach 4 Stunden nur mehr um 12% zu differieren.

3. Behandlung mit Naftidrofuryl (Gruppe II)

Auswirkungen auf den Pyruvat-Gehalt der Leber (Abb. 1) :

Die nur mit Naftidrofuryl und physiologischer Kochsalzlösung behandelten Tiere zeigten gegenüber den Kontrolltieren eine Verminderung des Pyruvatgehaltes der Leber zwischen 22% nach einer Stunde und 33% nach 4 Stunden. Die Differenzen zu den Kontrollwerten waren nach allen Untersuchungszeiten signifikant.

Auswirkungen auf den Lactat-Gehalt der Leber (Abb. 2) :

Die bei den Versuchstieren der Gruppe II gefundenen Werte lagen nach 1/2 und 1 Stunde etwas unter den Kontrollwerten. Danach näherten sie sich den Kontrollwerten wieder an, so daß nach 2 und 4 Stunden praktisch identische Werte wie in der Kontrollgruppe vorlagen. Es bestand keine Signifikanz.

Auswirkungen auf den Lactat/Pyruvat-Quotienten (Abb. 3) :

Die berechneten Lactat/Pyruvat-Quotienten in der Leber der mit Naftidrofuryl behandelten Tiere lagen nach 30 Minuten 22%, nach 1 Stunde 17%, nach 2 und 4 Stunden zwischen 40 und 45% über den Kontrollwerten. Nach 2 und 4 Stunden waren die Unterschiede signifikant.

Auswirkungen auf den ATP-Gehalt der Leber (Abb. 4) :

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe.

Auswirkungen auf den Triglyceridgehalt der Leber (Abb. 5):
Die Versuchstiergruppe, die mit Naftidrofuryl behandelt worden war, hatte einen Lebertriglyceridgehalt, der um etwa 10% unter dem Kontrollwert lag. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Auswirkungen auf den Triglyceridgehalt des Serums (Abb.6):
Der bei den mit Naftidrofuryl behandelten Tieren gefundene Triglyceridgehalt des Serums betrug nach 4 Stunden im Mittel 82,49 mg/dl und lag damit um 28% über den Kontrollwerten. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Auswirkungen auf den Gehalt des Serums an unveresterten (freien) Fettsäuren (Abb. 7) :
Die nur mit Naftidrofuryl und physiologischer Kochsalzlösung behandelten Versuchstiere zeigten Fettsäurespiegel im Serum, die nur zu Beginn des Versuchs etwas unter den Kontrollwerten lagen. Es bestand keine Signifikanz.

Auswirkungen auf den Gehalt des Serums an GPT (Abb. 8) :
Es ergab sich zu keiner Zeit eine signifikante Abweichung von den Kontrollwerten.

Auswirkungen auf den Gehalt des Serums an alkalischer Phosphatase (Abb. 10) :
Die im Serum gefundenen Konzentrationen an alkalischer Phosphatase lagen in der mit Naftidrofuryl behandelten Gruppe zunächst unter den Kontrollwerten, nach 1 Stunde um etwa 10% darüber. Nach 2 Stunden lagen die Werte auf gleicher Höhe wie bei den Kontrolltieren, nach 4 Stunden knapp darunter. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Auswirkungen auf den Gehalt des Serums an LAP (Abb. 11):
Die im Serum gefundenen Konzentrationen an Leucin-Aminopeptidase schwankten geringfügig um die Kontrollwerte, ohne sich jedoch signifikant von diesen zu unterscheiden.

3. Behandlung mit Äthanol und Naftidrofuryl (Gruppe III)

Auswirkungen auf den Pyruvat-Gehalt der Leber (Abb. 1) :
Die Versuchstiere, die mit Alkohol und Naftidrofuryl behandelt worden waren, zeigten gegenüber den Kontrolltieren einen signifikanten Abfall des Pyruvat-Gehaltes um 47% nach 30 Minuten und 45% nach 60 Minuten, der damit noch etwas stärker war als bei den nur mit Alkohol behandelten Tieren. Die Differenz zur Alkoholgruppe war jedoch nicht signifikant. Nach 2 und 4 Stunden zeigten sich in dieser Gruppe nahezu identische Ergebnisse wie in der nur mit Alkohol behandelten Versuchsgruppe (Gruppe I). Die Unterschiede zur Kontrollgruppe lagen nach 2 Stunden bei 47% und nach 4 Stunden bei 40% und waren gegenüber den Kontrollwerten signifikant.

Auswirkungen auf den Lactat-Gehalt der Leber (Abb. 2) :
Die Lactat-Konzentration in den Lebern der mit Alkohol und Naftidrofuryl behandelten Tiere lag nach 30 und 60 Minuten etwa in gleicher Höhe wie bei den nur mit Alkohol behandelten Tieren, d.h. deutlich unter den Kontrollwerten. Der Unterschied zur Kontrollgruppe war signifikant. Nach 2 Stunden lag der Lactat-Gehalt immer noch signifikant um 19% unter den Kontrollwerten und knapp über dem Wert, der in der nur mit Alkohol behandelten Versuchstiergruppe gefunden wurde. Der Lactat-Gehalt in der Alkohol/Naftidrofurylgruppe stieg danach etwas an und lag nach 4 Stunden nur noch ca. 10% unter dem Kontrollwert und etwa 20% über dem Wert der nur mit Alkohol behandelten Gruppe I. Die Unterschiede zu den Ergebnissen der Gruppen I und IV waren zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant.

Auswirkungen auf den Lactat/Pyruvat-Quotienten (Abb. 3) :

Bei den mit Alkohol und Naftidrofuryl behandelten Versuchstieren lag der Lactat/Pyruvat-Quotient in der Leber nach 30 Minuten signifikant um etwa 65% über dem in der Kontrollgruppe und damit deutlich - wenn auch nicht signifikant - höher als bei den nur mit Alkohol behandelten Tieren.

Nach 1 Stunde betrug die Erhöhung gegenüber den Kontrolltieren noch 47% ; auch dieser Wert ist etwas höher als bei den nur mit Alkohol und Kochsalzlösung behandelten Tieren der Gruppe I. Nach 2 und 4 Stunden fielen die Werte bei den mit Alkohol und Naftidrofuryl behandelten Tieren wieder stark ab und lagen nur noch 7 bzw. 12% über denen der nur mit Alkohol behandelten Tiere. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Der Lactat/Pyruvat-Quotient lag zu diesem Zeitpunkt jedoch noch immer signifikant um 54 bzw. 49% über den Kontrollwerten.

Auswirkungen auf den ATP-Gehalt der Leber (Abb. 4) :

Der ATP-Gehalt der Leber blieb über die gesamte Versuchsdauer nahezu konstant und lag anfangs geringfügig über, am Ende ein wenig unter dem der Kontrollgruppe. Die Differenzen zu den anderen Gruppen waren ebenfalls gering und zu keiner Zeit signifikant.

Auswirkungen auf den Triglyceridgehalt der Leber (Abb. 5):

Die mit Äthanol und Naftidrofuryl behandelten Tiere der Gruppe III hatten im Mittel einen Triglyceridgehalt im Lebergewebe, der signifikant um etwa 40% über den Werten der Kontrollgruppe lag. Die Differenz zum Mittelwert der nur mit Alkohol behandelten Tiere der Gruppe I lag bei etwa 10% und war nicht signifikant.

Auswirkungen auf den Triglyceridgehalt des Serums (Abb. 6):

Die Versuchstiere der Gruppe III, die mit Äthanol und Naftidrofuryl behandelt worden waren, zeigten einen um etwa 20% gegenüber den Kontrolltieren erhöhten Serumtriglyceridgehalt, der 77,54 mg/dl betrug. Dieser Wert lag um etwa 20%

unter dem Serumtriglyceridgehalt der nur mit Äthanol und Kochsalzlösung behandelten Tiere der Gruppe I. In beiden Fällen war der Unterschied nicht signifikant. Der in Gruppe III gefundene Wert lag geringfügig unter dem der nur mit Naftidrofuryl behandelten Tiere aus Gruppe II.

Auswirkungen auf den Gehalt des Serums an unveresterten Fettsäuren (Abb. 7) :

Der Gehalt des Serums an unveresterten Fettsäuren war in der ersten Stunde gegenüber den Kontrolltieren geringfügig vermindert und blieb während der ersten zwei Stunden etwas über dem Fettsäuregehalt des Serums der nur mit Alkohol und Kochsalzlösung behandelten Tiere. Diese Unterschiede erwiesen sich jedoch als nicht signifikant. Nach 4 Stunden lagen die Fettsäurekonzentrationen im Serum bei allen Gruppen nahe beieinander.

Auswirkungen auf den GPT-Gehalt des Serums (Abb. 8) :

Bei den Versuchstieren der Gruppe III (Alkohol/Naftidrofuryl) ergab sich schon nach 30 Minuten eine signifikante Erhöhung um 20% gegenüber den zu diesem Zeitpunkt fast gleichen Werte der drei anderen Gruppen. Nach 60 und 120 Minuten stieg die GPT-Konzentration im Serum der Versuchstiere der Gruppe III noch weiter an. Sie lag nach 1 Stunde signifikant um 21% über den Kontrollwerten und damit noch ein wenig über den Werten der nur mit Alkohol behandelten Tiere der Gruppe I. Nach 2 Stunden war die Differenz zu den Kontrollwerten auf über 45% angewachsen und signifikant. Der GPT-Gehalt des Serums lag zu dieser Zeit signifikant höher als bei den nur mit Alkohol behandelten Tieren der Gruppe I. Nach 4 Stunden erreichten die GPT-Werte der Gruppe III einen Höchstwert, der um 46% über den Kontrollwerten und noch um über 10% über den Werten der Gruppe I lag. Die Differenz zu den Kontrollwerten ist signifikant, der Unterschied zur Gruppe I nicht.

Auswirkungen auf den SDH-Gehalt des Serums (Abb. 9) :
Der SDH-Gehalt des Serums lag bei den mit Alkohol und Naftidrofuryl behandelten Tieren nach 30 Minuten deutlich über den Kontrollwerten, sank nach 60 Minuten beinahe auf deren Niveau ab und stieg nach 2 und 4 Stunden wieder auf einen Wert an, der um etwa 20% über den Kontrollwerten lag.

Auswirkungen auf den Gehalt des Serums an alkalischer Phosphatase (Abb. 10) :
Der Gehalt des Serums an alkalischer Phosphatase lag bei den mit Alkohol und Naftidrofuryl behandelten Versuchstieren der Gruppe III nach 30 Minuten signifikant um 21% über den Kontrollwerten, war jedoch nicht signifikant höher als bei den nur mit Alkohol behandelten Tieren der Gruppe I. Nach 60 Minuten sank die Konzentration des Serums an alkalischer Phosphatase in Gruppe III stark ab bis auf die Höhe der Kontrollwerte, um unter weiterem Absinken diese nach 2 Stunden um 13%, nach 4 Stunden um 11% zu unterschreiten. Zu beiden Zeiten lagen die Werte leicht unter den in Gruppe I (Behandlung nur mit Alkohol) gefundenen Werte.

Auswirkungen auf den Gehalt des Serums an Leucin-Aminopeptidase (Abb. 11) :
Die Leucin-Aminopeptidase-Aktivität des Serums zeigte 30 und 60 Minuten nach der Behandlung der Tiere mit Alkohol und Naftidrofuryl keine signifikanten Abweichungen von den Kontrollwerten. Nach 2 Stunden fiel die LAP-Konzentration unter den Kontrollwert ab und spielte sich nach 4 Stunden wieder auf den Kontrollbereich ein. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Diskussion

Wirkung von Äthanol und Naftidrofuryl auf den Fettstoffwechsel

Äthanol allein verabreicht führte nach 4 Stunden zu einer Erhöhung des Triglyceridgehaltes der Leber, wie sie von zahlreichen Autoren als Folge einer akuten Alkoholintoxikation beschrieben worden ist. (Ammon u. Mitarb., 1966b, 1967a; Brodie u. Mitarb., 1961; Estler, 1974, 1975; Horning u. Mitarb., 1960; Dajani u. Mitarb., 1967; Maling u. Mitarb., 1963). Diese Leberverfettung wird von einer Zunahme des Triglyceridgehaltes des Serums begleitet, die andeutet, daß unter Alkohol offenbar nicht nur die Triglyceridsynthese in der Leber, sondern auch die Abgabe von Triglyceriden aus der Leber in das Blut gesteigert ist. Dies scheint der von einigen Autoren geäußerten Vorstellung zu widersprechen, daß Alkohol - möglicherweise über eine Störung der Synthese Apolipoproteins- die Ausschleusung der in der Leber gebildeten Triglyceride beeinträchtigt (Schapiro u. Mitarb., 1964). Andere Autoren (Ammon u. Mitarb., 1966b, 1967a; sowie Estler, 1975) haben jedoch gezeigt, daß die Wirkung von Äthanol auf den Triglyceridgehalt der Leber dosisabhängig und biphasisch ist. Bei einer Schädigung geringeren Ausmaßes ist die Leber offenbar noch in der Lage, sich eines Teils der vermehrt gebildeten Triglyceride durch Abgabe an das Blut zu entledigen, so daß auch der Triglyceridgehalt des Blutes zunimmt, und erst bei einer sehr starken Schädigung wird offenbar die Ausschleusung der Triglyceride verhindert, so daß der Triglyceridgehalt des Blutes unter die Norm absinkt.

Widersprüchlich sind auch die Berichte über den Einfluß von Äthanol auf die Lipolyse und den Gehalt des Serums an unveresterten Fettsäuren. Während einige Untersucher, z.B. Brodie u. Mitarb. (1961), Ammon u. Mitarb. (1966 b, 1967 a), Estler (1974), Horning u. Mitarb. (1960) eine Zunahme der

unveresterten Fettsäuren im Serum beobachteten und dies als Zeichen einer gesteigerten Lipolyse deuteten, fanden Feinman u. Lieber (1967) eher eine Abnahme der unveresterten Fettsäuren im Serum. Diese Abnahme könnte das Resultat einer verminderten Lipolyse oder, wie Maling u. Mitarb. (1963) und Nikkilä und Ojala (1963) vermuten, die Folge einer vermehrten Aufnahme von Fettsäuren in die Gewebe sein und damit mit der vermehrten Lipogenese in der Leber im Zusammenhang stehen.

Im vorliegenden Versuch zeigte sich bei der nur mit Äthanol behandelten Versuchstiergruppe eine vorübergehende Abnahme der unveresterten Fettsäuren im Serum. Die Absenkung des Serumgehaltes an unveresterten Fettsäuren durch Äthanol und Naftidrofuryl zusammen war schwächer und ließ sich nur zu Versuchsbeginn nachweisen. Durch die gleichzeitige Gabe von Äthanol und Naftidrofuryl scheint demnach die Bereitstellung von freien Fettsäuren für den Stoffwechsel weniger stark gehemmt und schneller normalisiert zu werden, als es bei alleiniger Äthanolgabe der Fall ist.

Naftidrofuryl erhöhte, wenn es allein gegeben wurde, den Triglyceridgehalt des Serums. Der Mechanismus, der dieser Wirkung zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Es verursachte aber keine signifikante Veränderung im Triglyceridgehalt der Leber und im Gehalt des Serums an unveresterten Fettsäuren.

Bei den mit Alkohol und Naftidrofuryl behandelten Mäusen waren die Veränderungen im Triglyceridgehalt von Leber und Serum qualitativ ähnlich wie bei den Tieren, die nur Alkohol erhalten hatten. Die Tatsache, daß die Zunahme der Serumtriglyceride geringer, die der Lebertriglyceride dabei allerdings nur geringfügig höher waren als bei den nur mit Alkohol behandelten Tieren, erweckt den Eindruck, daß Naftidrofuryl bei den alkoholvergifteten Mäusen eine zusätzliche Beeinträchtigung zur Wirkung von Äthanol auf den ATP-, Lactat- und Pyruvatgehalt der Leber darstellt.

Wirkung von Äthanol und Naftidrofuryl auf den Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsel

Nach der Resorption erfolgt die Elimination von Äthanol zum größten Teil im Zytosol der Leberzelle. Äthanol wird dabei enzymatisch zu Essigsäure oxidiert. In einem ersten Schritt katalysiert dabei die Alkoholdehydrogenase die Umwandlung des Alkohols in Acetaldehyd in Anwesenheit von NAD, das dabei zu NADH₂ reduziert wird. Darauf erfolgt die weitere Oxidation des Acetaldehyd zu Essigsäure, die durch die Acetaldehyd-Dehydrogenase ebenfalls unter Beteiligung von NAD katalysiert wird. Bei diesem Schritt wird das im Zytosol vorhandene NAD verbraucht, das nur ganz langsam regeneriert werden kann. Der geschwindigkeitsbegrenzende Schritt beim Alkoholabbau ist die Verfügbarkeit des NAD. (Kuschinsky u. Lüllmann, 1978; Goodman u. Gilman, 1970).

Äthanol führt bei seinem Abbau durch die Alkoholdehydrogenase im Zytosol der Leber zu einer starken Produktion von NADH. Dies wirkt sich auf die NADH-abhängigen Reaktionen im Leberzytosol aus und bewirkt eine Verschiebung im Gehalt der entsprechenden Substratpaare, z.B. Lactat/Pyruvat, Glycerinaldehydphosphat/Dihydroxyacetonphosphat etc. Eine Zunahme des Quotienten von Lactat und Pyruvat unter Alkoholeinwirkung ist wiederholt beschrieben (Ammon und Estler, 1967 b; Estler, 1972, 1974; Forsander u. Mitarb., 1965; Rawat, 1968) und als Ausdruck einer Verschiebung im Redoxpotential des Leberzytosols gedeutet worden. Sie ist auch in den vorliegenden Versuchen evident.

Die Abnahme des Gehalts der Leber an Pyruvat und insbesondere auch an Lactat, den Endprodukten des glykolytischen Kohlenhydratabbaus, entspricht der von Ammon u. Mitarb. (1966 a) beschriebenen Hemmung der Glykolyse durch Äthanol. Der unverändert bleibende ATP-Gehalt zeigt an,

daß der Bedarf der Leber an energiereichen Phosphaten über den Alkoholabbau ausreichend gedeckt werden kann, sodaß trotz Hemmung der Glykolyse kein Energiemangel auftritt.

Naftidrofuryl vermindert die durch Äthanol bedingte Abnahme des Lactat- und Pyruvatgehaltes der Leber nicht. Es normalisiert somit auch den durch Alkohol erhöhten Lactat/Pyruvat-Quotienten nicht, sondern erhöht ihn sogar noch etwas weiter. Offensichtlich kommen hier synergistische Effekte beider Stoffe zum Ausdruck, denn auch für sich allein verabreicht senkt Naftidrofuryl den Pyruvatgehalt der Leber und erhöht auf diesem Weg den Lactat/Pyruvat-Quotienten. Möglicherweise beruht die Senkung des Pyruvatgehaltes auf einer beschleunigten Einschleusung des Pyruvats in den Citratzyklus, möglicherweise aber auch auf einer Hemmung der Glykolyse wie sie von Meynaud u. Mitarb. (1973 a, 1975) für das Gehirn gefolgert wurde. Die Erhöhung des Lactat/Pyruvat-Quotienten würde eine Zunahme des Redoxpotentials bedeuten, die sich aber offenbar nicht negativ auf die ATP-Gewinnung auswirkt, sie allerdings auch nicht, wie z.B. in Herz und Gehirn verbessert (Estler u. Mitarb., 1980; Meynaud u. Mitarb., 1973 a).

Wirkungen von Äthanol und Naftidrofuryl auf Serumenzyme

Unter Einwirkung von Äthanol kam es zu einer Zunahme der Konzentrationen von GPT und SDH im Serum. Dieser Befund, der in ähnlicher Form auch bei der alkoholischen Leberschädigung des Menschen (Schmidt, E, u. Schmidt, F., 1973, 1976; Overzier, 1975) erhoben werden kann, wird als Indikator für eine Zellschädigung angesehen. GPT kommt fast ausschließlich im Zytoplasma der Leberparenchymzellen vor. Akute Schübe einer alkoholtoxischen Zirrhose und eine alkoholbedingte Fettleber zeigen jeweils mehr oder weniger starke Erhöhungen der GPT-Werte. Wahrscheinlich geht die Integrität der Zellmembran bei einigen Zellen verloren, so daß Zellinhaltsstoffe, unter ihnen auch die obigen Enzyme austreten und ins Blut übergehen.

Im Gegensatz zu GPT und SDH waren Leucin-Aminopeptidase (LAP) und alkalische Phosphatase im Blut nicht vermehrt. Dies war zu erwarten, da ein Anstieg dieser beiden Enzyme vorwiegend bei einer cholestatischen Leberfunktionsstörung zu erwarten ist und Äthanol nicht zu den Hepatotoxinen gehört, die typischerweise eine Cholestase auslösen.

Naftidrofuryl, das allein gegeben kaum Veränderungen in den Serumenzym-Aktivitäten verursacht, normalisierte die durch Alkohol veränderten Serumenzym-Aktivitäten nicht, der GPT-Anstieg wurde eher noch verstärkt.

Zusammenfassung

In einer klinischen Studie fanden Majumdar u. Mitarb. (1979), daß Naftidrofuryl, das üblicherweise zur Behandlung von zerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen eingesetzt wird, bei Alkoholikern die Indocyaninclearance signifikant verbesserte. Die Autoren schlossen daraus auf eine Verbesserung der durch Alkohol beeinträchtigten Leberfunktion.

Da der Mechanismus, über den Naftidrofuryl diese Besserung der Leberfunktion herbeiführte, nicht bekannt ist, sollte in der vorliegenden Studie der Einfluß von Naftidrofuryl auf den Stoffwechsel der Leber gesunder und mit Alkohol vergifteter Mäuse untersucht werden. Eine akute Äthanolintoxikation wurde durch die einmalige intravenöse Äthanolgabe von 4 mg/g Körpergewicht herbeigeführt. Naftidrofuryl wurde in einer Dosis von 40 µg/g Körpergewicht intraperitoneal gleichzeitig mit dem Alkohol gegeben. Aus dem Lebergewebe wurden Pyruvat, Lactat und ATP sowie rechnerisch der jeweilige Lactat/Pyruvat-Quotient bestimmt. Diese Parameter sollten Auskunft über den Energiestoffwechsel geben. Daneben wurde der Gehalt des Serums an Leucin-Aminopeptidase (LAP), alkalischer Phosphatase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Sorbitdehydrogenase (SDH) gemessen, da diese Enzyme geeignet sind, Aufschluß über eine evtl. vorliegende Schädigung der Leberzellen zu geben. Zur Untersuchung des Fettstoffwechsels wurden Triglyceride im Serum und in der Leber sowie der Gehalt des Serums an unveresterten Fettsäuren bestimmt. Die Messungen erfolgten 30, 60, 120 und 240 Minuten nach der Injektion der Pharmaka.

Die Gabe von 4 mg/g Äthanol hatte bei den Versuchstieren einen deutlichen Einfluß auf die Glykolyse und den Fettstoffwechsel. Insbesondere ergab sich eine signifikante Zunahme des Triglyceridgehalts der Leber und des Serums bei vorübergehender Absenkung des Serumgehalts an unveresterten Fettsäuren bei den mit Äthanol behandelten Tieren.

Die gefundene Erhöhung des Lactat/Pyruvat-Quotienten weist auf eine Verschiebung im Redoxpotential des Leberzytosols hin. Bei der Untersuchung anderer Parameter, die einen Hinweis auf die Funktion der Leber geben können, zeigte sich eine Erhöhung der Serumkonzentration an GPT als typische Reaktion auf eine Leberschädigung.

Die alleinige Verabreichung von Naftidrofuryl bewirkte eine vorübergehende Senkung des Pyruvat- und Lactat-Gehalts der Leber. Der Triglyceridspiegel im Serum stieg etwa gleich stark an wie nach Äthanol. Die anderen Parameter wurden durch Naftidrofuryl allein kaum verändert.

Durch Naftidrofuryl wurde die durch Alkohol verursachte Störung im Lactat- und Pyruvatgehalt der Leber sowie das Ausmaß der durch Alkohol verursachten Fettablagerung in der Leber nicht gebessert. Im Gegenteil trat bei einzelnen Parametern, z.B. bei der Serum-GPT, eine noch stärkere Abweichung vom Kontrollwert auf.

Naftidrofuryl führt also in einer an anderen Organen stoffwechselwirksamen Dosis an der durch Alkohol akut geschädigten Leber offenbar nicht zu einer Verbesserung der Energieversorgung, z.B. in Form einer Zunahme der energiereichen Phosphate oder einer Senkung des Redoxpotentials; es vermindert nicht die Leberverfettung oder den Austritt von Leberenzymen ins Blut. Wenn also, wie von anderen Autoren gezeigt (Majumdar u. Mitarb., 1979), Naftidrofuryl bei Alkoholikern die durch Alkohol reduzierte Indocyanin clearance verbessert, dann dürfte dies wahrscheinlich weniger auf einer Normalisierung des durch Alkohol geschädigten Leberstoffwechsels, sondern eher auf einer Verbesserung der Leberdurchblutung und einem erhöhten Indocyaninangebot an die Leber beruhen.

Tabelle 1

Wertetabelle bei Verabreichung von Naftidrofuryl v o r
Äthanol in einem zeitlichen Abstand von 15 und 30 Minuten.

A. Bestimmung von Pyruvat, Lactat und ATP. (Naftidrofuryl-
gabe 15 Minuten vor Äthanolgabe.)

Gruppe:	I	II	III	IV
	(Alk./NaCl)	(NaCl/Naft.)	(Alk./Naft.)	(Kontr.)
Pyruvat: 30'	0,160	0,181	0,150	0,280
µmol/g 60'	0,165	0,207	0,149	0,279
Lactat: 30'	2,516	2,900	2,490	3,030
µmol/g 60'	2,622	2,772	2,700	3,110
ATP: 30'	1,627	1,810	1,852	1,588
µmol/g 60'	1,602	1,656	1,688	1,608

B. Bestimmung von Pyruvat, Lactat und ATP. (Naftidrofuryl-
gabe 30 Minuten vor Äthanolgabe.)

Gruppe:	I	II	III	IV
	(Alk./NaCl)	(NaCl/Naft.)	(Alk./Naft.)	(Kontr.)
Pyruvat: 30'	0,153	0,188	0,151	0,288
µmol/g 60'	0,149	0,196	0,152	0,272
Lactat: 30'	2,490	2,963	2,441	3,230
µmol/g 60'	2,683	2,772	2,960	3,104
ATP: 30'	1,688	1,681	1,763	1,634
µmol/g 60'	1,688	1,621	1,730	1,621

Wertetabelle - Pyruvat (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung s
sowie $\pm s_x$)

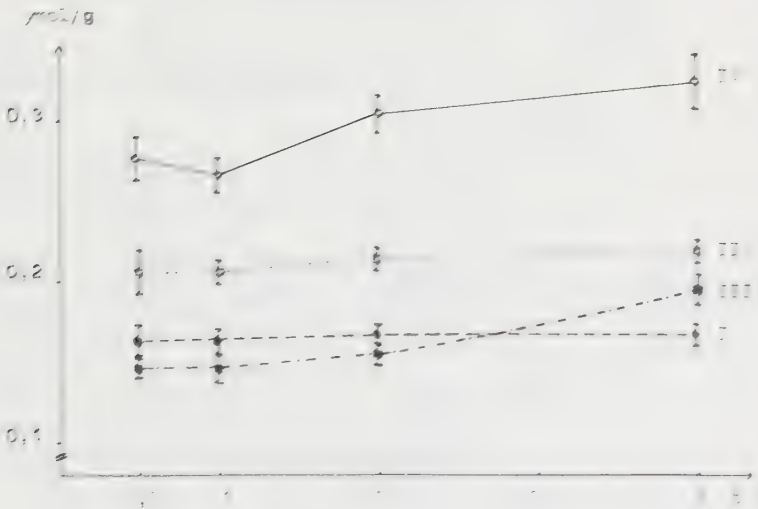
Gruppe:	I	II	III	IV
	(Alk./NaCl)	(NaCl/Naft.)	(Alk./Naft.)	(Kontrolle)
Pyruvat: 30'	0,165	0,207	0,149	0,279
$\mu\text{mol/g}$	$s_x: 0,01$	$s_x: 0,014$	$s_x: 0,005$	$s_x: 0,014$
	$s: 0,0361$	$s: 0,0487$	$s: 0,0182$	$s: 0,0534$
60'	0,163	0,207	0,143	0,265
	$s_x: 0,0073$	$s_x: 0,005$	$s_x: 0,0085$	$s_x: 0,0096$
	$s: 0,0253$	$s: 0,0171$	$s: 0,0297$	$s: 0,0334$
120'	0,168	0,215	0,161	0,306
	$s_x: 0,0047$	$s_x: 0,0068$	$s_x: 0,0054$	$s_x: 0,0117$
	$s: 0,0164$	$s: 0,0235$	$s: 0,0186$	$s: 0,0406$
240'	0,168	0,221	0,198	0,329
	$s_x: 0,006$	$s_x: 0,007$	$s_x: 0,007$	$s_x: 0,016$
	$s: 0,021$	$s: 0,0255$	$s: 0,025$	$s: 0,057$

Abb. 1

Legende:

- — ● — ● — ● — ● Gruppe I (Alkohol/NaCl-Lösung)
- — □ — □ — □ — □ Gruppe II (NaCl/Naftidrofuryl)
- — ■ — ■ — ■ — ■ Gruppe III (Alkohol/Naftidrof.)
- — ○ — ○ — ○ — ○ Gruppe IV (Kontrollen: NaCl/NaCl)

Abb. 1. Veränderungen in D/Gewicht der Leber
(Mittelwerte $\pm$ S.D.)



Wertetabelle - Lactat (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung)

Gruppe:		I	II	III	IV
		(Alk./NaCl)	(NaCl/Naft.)	(Alk./Naft.)	(Kontr.)
Lactat	30'	2,622	2,772	2,700	3,110
$\mu\text{mol/g}$		$s_{\bar{x}}: 0,184$ $s : 0,693$	$s_{\bar{x}}: 0,147$ $s : 0,514$	$s_{\bar{x}}: 0,156$ $s : 0,543$	$s_{\bar{x}}: 0,189$ $s : 0,682$
	60'	2,517	2,811	2,407	3,089
		$s_{\bar{x}}: 0,185$ $s : 0,640$	$s_{\bar{x}}: 0,170$ $s : 0,620$	$s_{\bar{x}}: 0,147$ $s : 0,532$	$s_{\bar{x}}: 0,130$ $s : 0,450$
	120'	2,230	2,900	2,350	2,900
		$s_{\bar{x}}: 0,120$ $s : 0,400$	$s_{\bar{x}}: 0,190$ $s : 0,600$	$s_{\bar{x}}: 0,110$ $s : 0,390$	$s_{\bar{x}}: 0,118$ $s : 0,410$
	240'	2,127	2,860	2,590	2,880
		$s_{\bar{x}}: 0,170$ $s : 0,540$	$s_{\bar{x}}: 0,139$ $s : 0,460$	$s_{\bar{x}}: 0,172$ $s : 0,570$	$s_{\bar{x}}: 0,159$ $s : 0,550$

Wertetabelle - Lactat/Pyruvat-Quotient (Mittelwerte)

Gruppe:		I	II	III	IV
		(Alk./NaCl)	(NaCl/Naft.)	(Alk./Naft.)	(Kontr.)
Quotient	30'	15,23	13,72	18,35	11,18
		$s_{\bar{x}}: 1,141$ $s : 3,783$	$s_{\bar{x}}: 0,819$ $s : 2,838$	$s_{\bar{x}}: 0,787$ $s : 2,611$	$s_{\bar{x}}: 0,636$ $s : 2,109$
	60'	15,41	13,80	17,37	11,80
		$s_{\bar{x}}: 1,059$ $s : 3,348$	$s_{\bar{x}}: 0,581$ $s : 1,926$	$s_{\bar{x}}: 0,580$ $s : 1,923$	$s_{\bar{x}}: 0,523$ $s : 1,810$
	120'	13,55	13,73	14,56	9,64
		$s_{\bar{x}}: 0,953$ $s : 3,162$	$s_{\bar{x}}: 0,911$ $s : 2,882$	$s_{\bar{x}}: 0,848$ $s : 2,813$	$s_{\bar{x}}: 0,538$ $s : 1,863$
	240'	12,19	12,95	13,65	8,96
		$s_{\bar{x}}: 0,795$ $s : 2,514$	$s_{\bar{x}}: 0,619$ $s : 1,958$	$s_{\bar{x}}: 0,777$ $s : 2,692$	$s_{\bar{x}}: 0,560$ $s : 1,954$

Abb.2 Veränderungen im Lactatgehalt der Leber

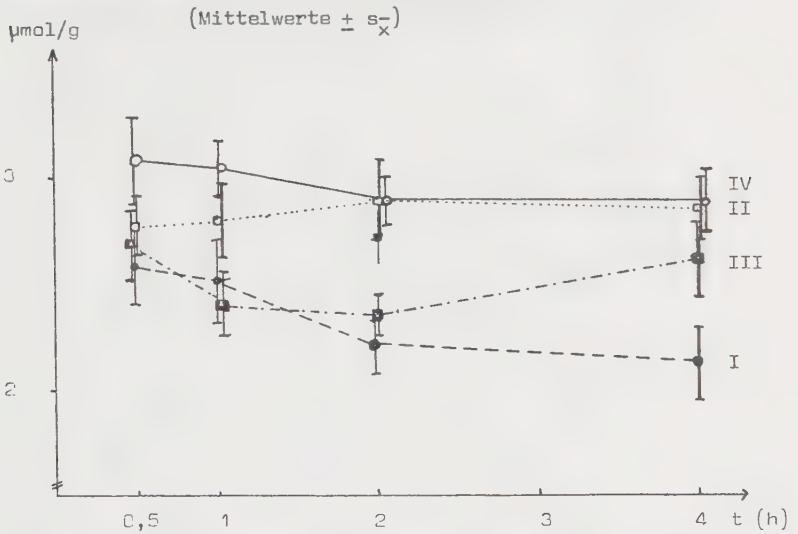
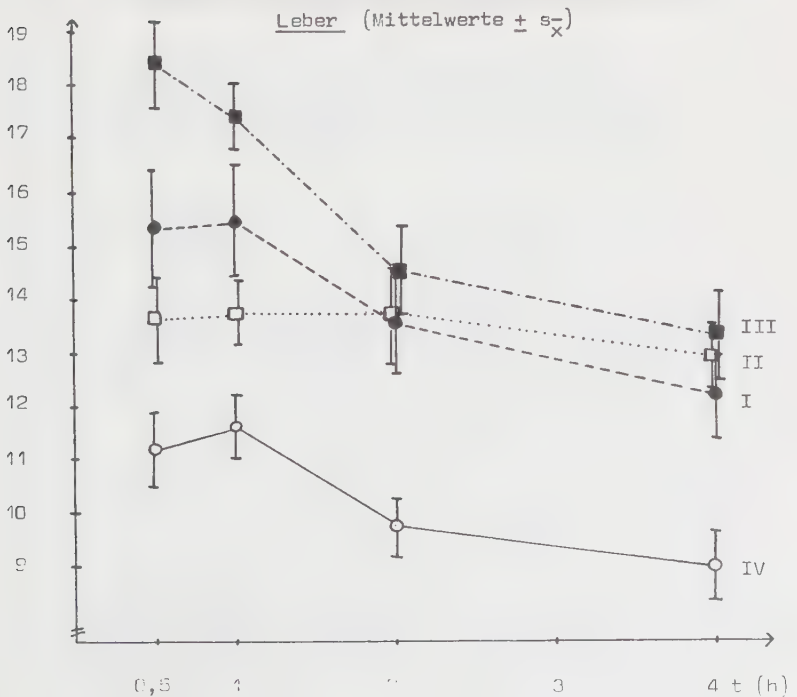


Abb. 3 Veränderungen des Lactat/Pyruvat-Quotienten der



Wertetabelle - ATP (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

Gruppe:	I	II	III	IV
	(Alk./NaCl)	(NaCl/Naft.)	(Alk./Naft.)	(Kontr.)
ATP 30'	1,602	1,656	1,688	1,608
$\mu\text{mol/g}$	$s_{\bar{x}}: 0,084$ $s : 0,291$	$s_{\bar{x}}: 0,055$ $s : 0,217$	$s_{\bar{x}}: 0,064$ $s : 0,230$	$s_{\bar{x}}: 0,036$ $s : 0,128$
60'	1,780	1,700	1,710	1,760
	$s_{\bar{x}}: 0,075$ $s : 0,270$	$s_{\bar{x}}: 0,080$ $s : 0,140$	$s_{\bar{x}}: 0,075$ $s : 0,340$	$s_{\bar{x}}: 0,060$ $s : 0,210$
120'	1,730	1,960	1,746	1,907
	$s_{\bar{x}}: 0,03$ $s : 0,11$	$s_{\bar{x}}: 0,04$ $s : 0,14$	$s_{\bar{x}}: 0,098$ $s : 0,340$	$s_{\bar{x}}: 0,052$ $s : 0,180$
240'	1,840	2,006	1,800	1,910
	$s_{\bar{x}}: 0,069$ $s : 0,240$	$s_{\bar{x}}: 0,075$ $s : 0,260$	$s_{\bar{x}}: 0,070$ $s : 0,270$	$s_{\bar{x}}: 0,050$ $s : 0,170$

Wertetabelle - Triglyceride aus Lebergewebe (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

Gruppe:	I	II	III	IV
	(Alk./NaCl)	(NaCl/Naft.)	(Alk./Naft.)	(Kontr.)
g/100g	3,930	2,745	4,258	3,023
nach 240'	$s_{\bar{x}}: 0,156$ $s : 0,541$	$s_{\bar{x}}: 0,167$ $s : 0,579$	$s_{\bar{x}}: 0,250$ $s : 0,865$	$s_{\bar{x}}: 0,139$ $s : 0,480$

Abb. 4 Veränderungen des ATP-Gehalts der Leber
(Mittelwerte $\pm s_x$)

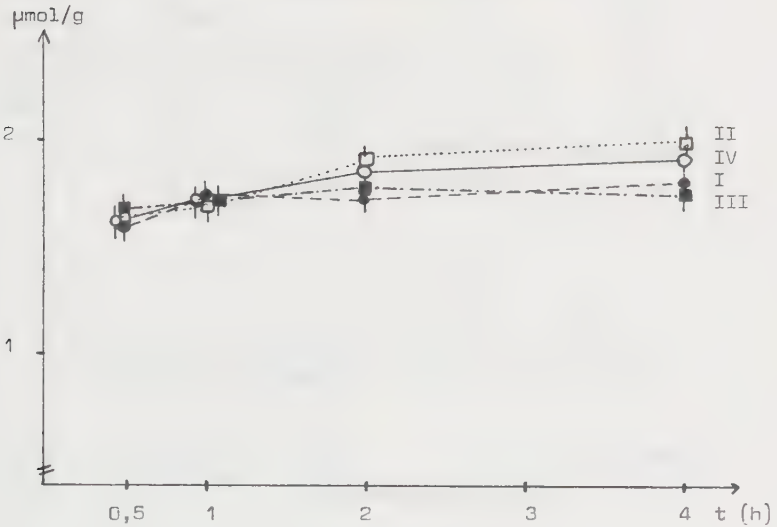
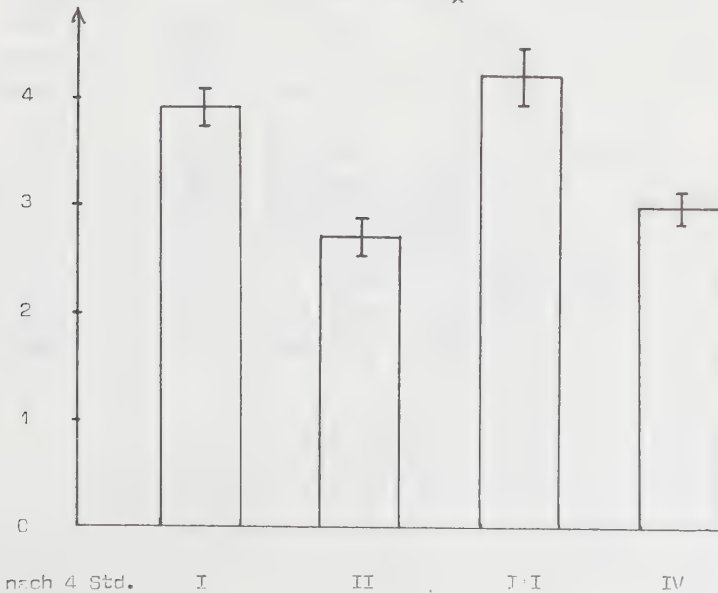


Abb. 5 Veränderungen im Triglyceridgehalt der Leber
g/100g (Mittelwerte $\pm s_x$)



Wertetabelle - Triglyceride aus dem Serum (Mittelwerte $\pm$
Standardabweichungen)

Gruppe:	I	II	III	IV
	(Alk./NaCl)	(NaCl/Naft.)	(Alk./Naft.)	(Kontr.)
mg/dl	97,34	82,49	77,54	64,25
nach 240'	$\bar{s}_x$: 5,977 s : 20,70	$\bar{s}_x$: 5,177 s : 17,93	$\bar{s}_x$: 5,432 s : 18,82	$\bar{s}_x$: 4,377 s : 15,16

Wertetabelle - Unveresterte Fettsäuren (Mittelwerte $\pm$
Standardabweichungen)

Gruppe:	I	II	III	IV
	(Alk./NaCl)	(NaCl/Naft.)	(Alk./Naft.)	(Kontr.)
mmol/L 30'	0,418 $\bar{s}_x$: 0,033 s : 0,120	0,450 $\bar{s}_x$: 0,031 s : 0,108	0,491 $\bar{s}_x$: 0,016 s : 0,053	0,563 $\bar{s}_x$: 0,030 s : 0,112
60'	0,424 $\bar{s}_x$: 0,035 s : 0,123	0,430 $\bar{s}_x$: 0,021 s : 0,139	0,470 $\bar{s}_x$: 0,035 s : 0,121	0,534 $\bar{s}_x$: 0,047 s : 0,163
120'	0,331 $\bar{s}_x$: 0,020 s : 0,069	0,463 $\bar{s}_x$: 0,039 s : 0,139	0,444 $\bar{s}_x$: 0,031 s : 0,103	0,449 $\bar{s}_x$: 0,028 s : 0,106
240'	0,486 $\bar{s}_x$: 0,028 s : 0,094	0,442 $\bar{s}_x$: 0,045 s : 0,148	0,462 $\bar{s}_x$: 0,034 s : 0,118	0,444 $\bar{s}_x$: 0,037 s : 0,123

Abb. 6 Veränderungen im Inglyzeridgehalt des Serums
(Mittelwerte $\pm$ σ_2)

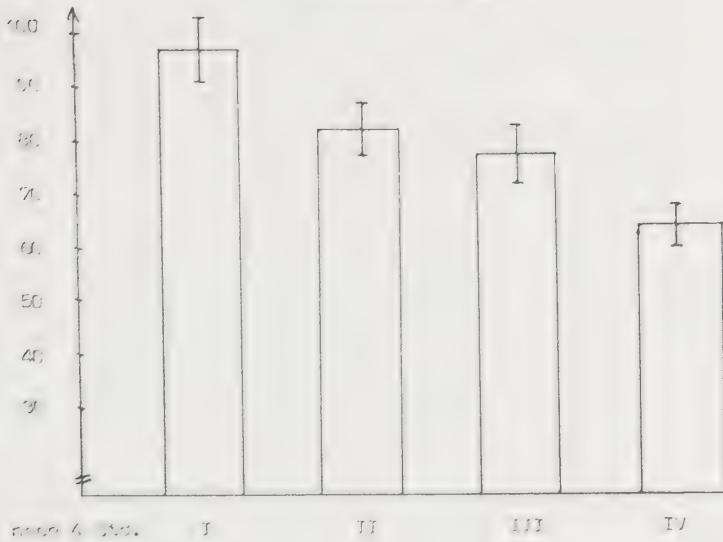
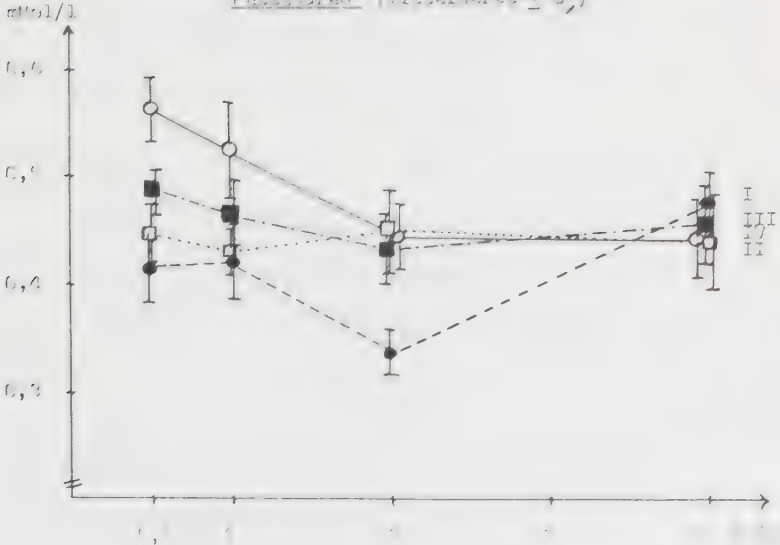


Abb. 7 Veränderungen im Gehalt des Serums an unveresterten
Fettsäuren (Mittelwerte $\pm$ σ_2)



Wertetabelle - GPT (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

Gruppe:		I	II	III	IV
		(Alk./NaCl)	(NaCl/Naft.)	(Alk./Naft.)	(Kontr.)
GPT	30'	27,74	26,63	32,29	26,75
U/L		$s_{\bar{x}}: 1,21$	$s_{\bar{x}}: 1,11$	$s_{\bar{x}}: 1,70$	$s_{\bar{x}}: 1,01$
		s : 4,19	s : 4,29	s : 6,14	s : 3,63
	60'	35,55	29,19	36,69	27,68
		$s_{\bar{x}}: 1,80$	$s_{\bar{x}}: 1,29$	$s_{\bar{x}}: 1,59$	$s_{\bar{x}}: 1,45$
		s : 6,48	s : 4,46	s : 5,52	s : 5,03
	120'	37,08	30,55	47,39	32,51
		$s_{\bar{x}}: 1,55$	$s_{\bar{x}}: 1,17$	$s_{\bar{x}}: 1,66$	$s_{\bar{x}}: 1,53$
		s : 5,37	s : 4,06	s : 6,20	s : 5,34
	240'	43,87	34,11	49,43	33,83
		$s_{\bar{x}}: 2,30$	$s_{\bar{x}}: 2,16$	$s_{\bar{x}}: 2,61$	$s_{\bar{x}}: 1,40$
		s : 7,62	s : 7,15	s : 8,65	s : 4,65

Wertetabelle - SDH (Mittelwerte)

Gruppe:		I	II	III	IV
		(Alk./NaCl)	(NaCl/Naft.)	(Alk./Naft.)	(Kontr.)
SDH	30'	10,38	11,04	10,01	10,21
U/L	60'	11,35	10,52	8,92	8,62
	120'	11,09	11,01	10,32	9,42
	240'	7,93	8,82	10,32	8,86

Abb. 8 Veränderungen der GPT-Aktivität im Serum
(Mittelwerte $\pm s_x$)

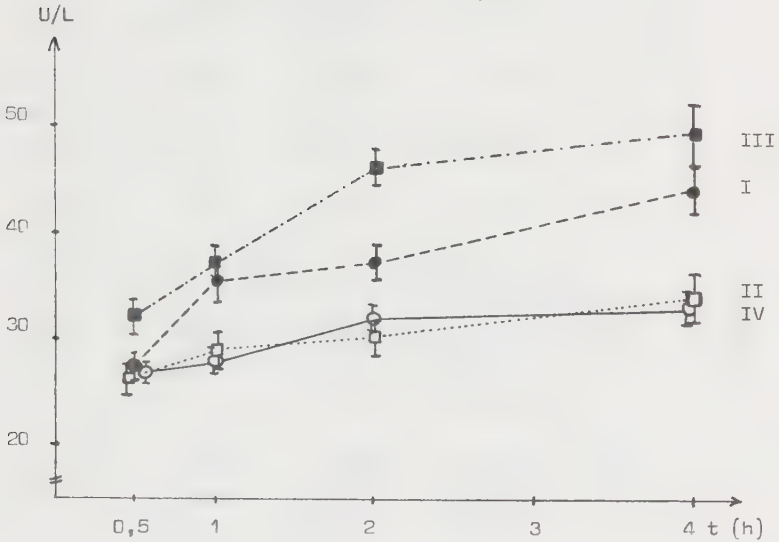
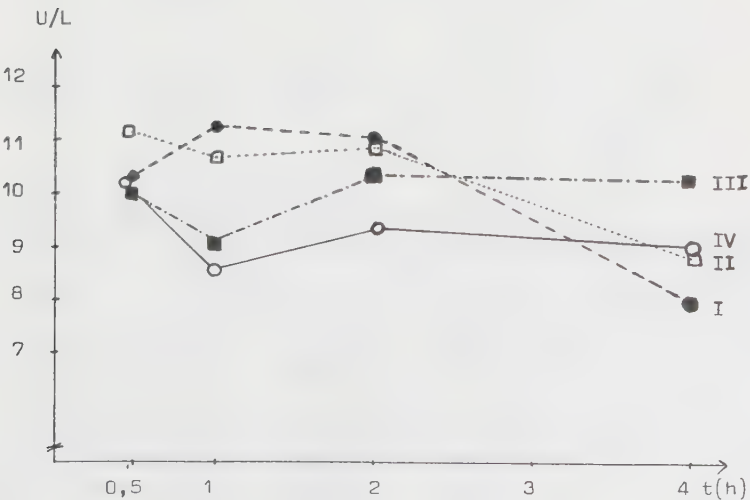


Abb.9 Veränderungen der Aktivität von Sorbitdehydrogenase (SDH) im Serum (Mittelwerte $\pm s_x$)



Wertetabelle - Alkalische Phosphatase (Mittelwerte $\pm$ s)

Gruppe:		I (Alk./NaCl)	II (NaCl/Naft.)	III (Alk./Naft.)	IV (Kontr.)
AP	30'	248,33	208,99	279,18	230,39
U/L		$s_{\bar{x}}: 17,75$ $s : 66,40$	$s_{\bar{x}}: 13,93$ $s : 50,21$	$s_{\bar{x}}: 11,83$ $s : 44,26$	$s_{\bar{x}}: 12,82$ $s : 44,41$
	60'	234,26	243,68	229,74	219,91
		$s_{\bar{x}}: 10,81$ $s : 34,17$	$s_{\bar{x}}: 14,41$ $s : 49,91$	$s_{\bar{x}}: 15,41$ $s : 51,12$	$s_{\bar{x}}: 9,90$ $s : 32,84$
	120'	232,97	235,75	200,66	230,95
		$s_{\bar{x}}: 15,61$ $s : 56,28$	$s_{\bar{x}}: 10,35$ $s : 38,71$	$s_{\bar{x}}: 13,19$ $s : 43,74$	$s_{\bar{x}}: 9,73$ $s : 33,72$
	240'	214,03	221,01	204,11	230,83
		$s_{\bar{x}}: 14,52$ $s : 45,93$	$s_{\bar{x}}: 16,16$ $s : 51,10$	$s_{\bar{x}}: 11,52$ $s : 39,89$	$s_{\bar{x}}: 7,84$ $s : 27,15$

Wertetabelle - Leucin-Aminopeptidase (Mittelwerte $\pm$ s)

Gruppe:		I (Alk./NaCl)	II (NaCl/Naft.)	III (Alk./Naft.)	IV (Kontr.)
LAP	30'	6,62	6,92	6,89	7,73
U/L		$s_{\bar{x}}: 0,358$ $s : 1,24$	$s_{\bar{x}}: 0,374$ $s : 1,45$	$s_{\bar{x}}: 0,439$ $s : 1,52$	$s_{\bar{x}}: 0,419$ $s : 1,45$
	60'	5,94	7,45	6,23	7,82
		$s_{\bar{x}}: 0,358$ $s : 1,29$	$s_{\bar{x}}: 0,424$ $s : 1,86$	$s_{\bar{x}}: 0,473$ $s : 1,57$	$s_{\bar{x}}: 0,413$ $s : 1,43$
	120'	5,92	7,10	5,17	6,82
		$s_{\bar{x}}: 0,290$ $s : 1,01$	$s_{\bar{x}}: 0,487$ $s : 1,86$	$s_{\bar{x}}: 0,386$ $s : 1,39$	$s_{\bar{x}}: 0,395$ $s : 1,48$
	240'	5,87	5,21	6,57	6,66
		$s_{\bar{x}}: 0,500$ $s : 1,66$	$s_{\bar{x}}: 0,286$ $s : 0,95$	$s_{\bar{x}}: 0,179$ $s : 0,60$	$s_{\bar{x}}: 0,335$ $s : 1,16$

Abb. 10 Veränderungen der Aktivität der alkalischen
Phosphatase im Serum (Mittelwerte $\pm s_x$)
U/L

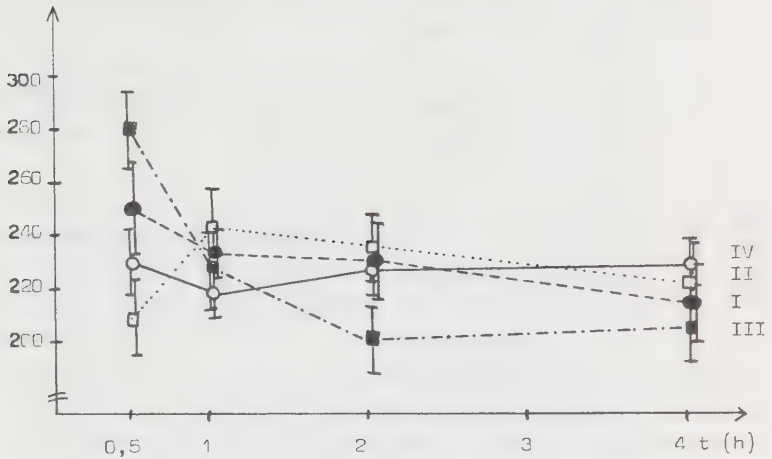


Abb. 11 Veränderungen der Leucin-Aminopeptidase (LAP)-
Aktivität im Serum (Mittelwerte $\pm s_x$)
U/l



Literatur

1. Ammon, H.P.T., Estler, C.-J. und Heim, F.: Akute Äthanolvergiftung und Leberstoffwechsel. Arch. int. pharmacodyn. 159, 258-268 (1966 a)
2. Ammon, H.P.T., Estler, C.-J., Zeller, W. und Pfeifer, R.: Zeitlicher Zusammenhang zwischen Blutalkoholspiegel und Änderung des Lipidgehaltes in Blut und Leber. Med. pharmacol. exp. 14, 585-592 (1966 b)
3. Ammon, H.P.T. und Estler, C.-J.: Die Abhängigkeit des Lipidgehaltes von Blut und Leber von der Alkoholkonzentration im Blut. Arzneim.-Forsch. 17, 66-69 (1967 a)
4. Ammon, H.P.T. und Estler, C.-J.: Influence of acute and chronic administration of alcohol on carbohydrate breakdown and energy metabolism in the liver. Nature 216, 158-159 (1967 b)
5. Baumann, J.D. und Puppe, D.: Untersuchungen über die Wirksamkeit von intraarteriell hochdosiertem Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat INN auf die nutritive Mikrozirkulation mit der ¹³³Xenon-Muskelclearance-Technik. Herz/Kreislauf 8, 467-471 (1976)
6. Berghaus, H. und Senge, Th.: Erste klinische Erfahrungen mit Dusodril bei arteriellen Verschlusskrankheiten. Hippokrates 39, 82-84 (1968)
7. Brodie, B.B., Butler, W.M. jr., Horning, M.G., Maickel, R.P. und Maling, H.M.: Alcohol-induced triglyceride deposition in the liver through derangement of fat transport. Amer. J. Clin. Nutr. 9, 432-435 (1961)
8. Böttcher, A. und Raithel, D.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Gefäßaktivator Dusodril. Med. Klin. 66, 1571-1577 (1971)
9. Bücher, Th.: Methode zur enzymatischen Bestimmung von ATP. Biochim. biophys. Acta (Amst) 1, 292-294 (1947)
10. Czepak, B.: Untersuchung arterieller Durchblutungsstörungen mit Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat INN. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin, verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

- tät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München vorgelegt, München, (1973)
11. Czok, R. und Lamprecht, W.: Bestimmung von Pyruvat, in H.U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse, 3. Auflage, Band II, Verlag Chemie, Weinheim, 1491-1496 (1974)
 12. Dajani, R.M. und Kouyoumjian, C.: A probable direct role of ethanol in the pathogenesis of fat infiltration in the rat. J. Nutr. 91, 535-539 (1967)
 13. Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie: Enzymatische Bestimmung von GPT. Z. klin. Chem. klin. Biochem. 8, 658-662 (1970) und 10, 182-186 (1972)
 14. Eichhorn, O.: Zur Behandlung der ischämischen Hirnschädigung. Med. Welt 20, 2314-2318 (1969)
 15. Elert, O., Niebel, W., Krause, E. und Satter, P.: Beeinflussung des Energiestoffwechsels der minder-durchbluteten Extremitätenmuskulatur durch Naftidrofuryl. Therapiewoche 23, 3947-3950 (1976)
 16. Estler, C.-J.: The influence of pyrazole on ethanol-induced changes in carbohydrate metabolism of the liver. Arch. Pharmacol. 273, 213-218 (1972)
 17. Estler, C.-J.: Effects of pyrazole on ethanol-induced changes in hepatic triglyceride and glycerol-1-phosphate contents and on esterified and non-esterified fatty acids in the blood. Res. exp. Med. 163, 95-100 (1974)
 18. Estler, C.-J.: Comparison of hepatic triglyceride content and hepatic lipid secretion after various doses of ethanol. Biochem. Pharmacol. 24, 1871-1873 (1975)
 19. Estler, C.-J., Böcker, R. und Schinzel, W.: Effect of Naftidrofuryl on High Energy Phosphates, Glykogen, Lactate and Pyruvate in Mouse Hearts during Asphyxia and Post-Asphyctic Recovery. Arch. int. Pharmacodyn. Ther. 247, 39-42 (1980)
 20. Feinman, L. und Lieber, C.S.: Effect of ethanol on plasma glycerol in man. Am. J. Clin. Nutr. 20, 400-403 (1967)

21. Finke, J. und Kettlitz, U.P.: Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat INN bei zerebraler Gefäßsklerose. Ophthalmodynamographische Befunde im Akut- und Langzeitversuch. Z. f. Allgemeinmed. 27, 1400-1403 (1976)
22. Fontaine, L., Grand, M. und Foltzer, S.: Enregistrement kymographique des variations de débit sanguin coronaire et périphérique par le rotamètre de Shippley-Wilson. Thérapie 18, 1213-1220 (1963)
23. Fontaine, L. et al.: Pharmacologie générale d'une substance nouvelle vasodilatatrice le Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat INN. Bull. Chem. Thé. 6, 463-469 (1968)
24. Fontaine, L. et al.: Etude de l'activité vasodilatatrice du Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat INN. Bull. Chem. Thé. 1, 39-43 (1969)
25. Forsander, O.A., Råihä, N., Salaspuro, M. und Mäenpää, P.: Influence of ethanol on the liver of fed and starved rats. Biochem. J. 94, 259-265 (1965)
26. Gerlach, U.: Methode zur enzymatischen Bestimmung von Sorbitdehydrogenase. Klin. Wschr. 35, 1144-1145 (1957)
27. Gerlach, U. und Schürmeyer, E.: Enzymatische SDH-Bestimmung. Z. ges. exp. Med. 132, 413-414 (1960)
28. Goodman, L.S. und Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 4.Auflage, Macmillan Verlag, New York, 138-139 (1970)
29. Gutmann, J. und Wahlefeld, A.W.: Methoden zur enzymatischen Bestimmung von Lactat, in H.U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse, 3. Auflage, Band II, Verlag Chemie, Weinheim, 1510-1514 (1974)
30. Hauch, E. und Levai, Z.: Klinische Erfahrungen mit Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat INN bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen. Med. Welt 24, 1665-1666 (1973)
31. Horning, M.G., Williams, E.A., Maling, H.M., Brodie, B. B., Butler, W.M.: Depot fat as source of increased liver triglycerides after ethanol. Biochem. biophys. Res. Com. 3, 635-640 (1960)
32. Kaufmann, J. und Förster, W.: Behandlungsergebnisse bei peripheren und zerebral-vaskulären Durchblutungsstörungen nach Anwendung von Dusodril. Landarzt 46, 688-689 (1970)

33. Khan, N.A.: Die metabolische und hämodynamische Wirkung von Dusodril bei der Behandlung von Innenohrschwerhörigkeit und Schwindel. *Therapiewoche* 48, 7387-7392 (1975)
34. Kuschinsky, G. und Lüllmann, H.: *Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 404-407 (1978)
35. Majumdar, S.K., Shaw, G.L. und Thomson, A.D.: Treatment of alcoholic liver disorders with naftidrofuryl. *Gut*. 20, S.A. 449-450 (1979)
36. Maling, H.M., Wakabayashi, M. und Horning, M.G.: Alterations in hepatic lipid biosynthetic path ways after ethanol, ethionine and carbon tetrachloride. *Adv. Enzyme Reg.* 1, 247-257 (1963)
37. Meynaud, A., Grand, M. und Fontaine, L.: Wirkung von Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat INN auf den energieliefernden Stoffwechsel des Gehirns. *Arzneimittel-Forsch.* 23, 1431-1436 (1973 a)
38. Meynaud, A., Grand, M. und Fontaine, L.: Modifications circulatoires et métaboliques produites par le Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat INN dans le domaine cérébral, in: Gerand, J., Lazorthes, G. und Bes, A.: *L'ischémie cérébrale dans le territoire carotidien*. 475-478 (1973b)
39. Meynaud, A., Grand, M., Belleville, M. und Fontaine, L.: Wirkung von Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat INN auf den energieliefernden Stoffwechsel des Gehirns (Zweiter Teil). *Thérapie* 30, 777-778 (1975)
40. Nagel, W., Willig, F. und Schmidt, F.H.: Enzymatische Methode zur Bestimmung von Leucin-Aminopeptidase. *Klin. Wschr.* 42, 447-448 (1964)
41. Nikkilä, E.A. und Ojala, K.: Role of hepatic L- α -glycerophosphate and triglyceride synthesis in production of fatty liver by ethanol. *Proc. Soc. exp. biol. Med.* 113, 814-817 (1963)
42. Overzier, C.: *Systematik der Inneren Medizin*. 5. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 150-156 (1975)
43. Quadbeck, G.: Erste experimentelle Untersuchung zur Frage der Wirkung von Dusodril auf die zerebrale Ernährung. Zitiert bei Czepak (1973)

44. Rawat, K.: Effect of ethanol infusion on redox state and metabolite levels in rat liver in vivo. *Europ. J. Biochem.* 6, 585-593 (1968)
45. Schapiro, R.H., Drummey, G.D., Shimizu, Y. und Isselbacher, K.J.: Studies on the pathogenesis of ethanol-induced fatty liver. Effect of ethanol on palmitate- 1-C^{14} metabolism by the isolated perfused rat liver. *J. Clin. Invest.* 43, 1338-1347 (1967)
46. Schmidt, E. und Schmidt, F.W.: Enzymdiagnostik bei Lebererkrankungen, aus: Böcker, W.: *Gallenwege-Leber*, Thieme Verlag, Stuttgart, 32-49 (1973)
47. Schmidt, E. und Schmidt, F.W.: *Kleine Enzym-Fibel*, 2. Auflage, Boehringer, Mannheim, 21-36 (1976)
48. Timbrell, J.A., Mitchell, J.R., Snodgrass, W.R. und Nelson, S.D.: Bestimmung von unveresterten Fettsäuren. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 213, 364-369 (1980)
49. Wahlefeld, A.W.: Bestimmung von Triglyceriden, in: H.U. Bergmeyer: *Methoden der enzymatischen Analyse*, 3. Auflage, Band II, Verlag Chemie, Weinheim, 1871-1877 (1974)
50. Wallerstein, P.V., Licht, B. und Kronenwerth, D.: Überlegungen zur Therapie geriatrischer Erkrankungen des Zentralnervensystems. *Z. Allgemeinmed.* 13, 621-625 (1975)

Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Ausarbeitung bin ich Herrn Prof. Dr. C.-J. Estler zu großem Dank verpflichtet.

Wertvolle Tips und die hilfreiche Betreuung während der praktischen Durchführung der Arbeit verdanke ich Herrn Dr. R. Böcker, wofür ich mich an dieser Stelle herzlich bedanken möchte.

Lebenslauf

Ich, Reinhold Hübner, wurde am 5. August 1953 als Sohn des Polizeibeamten Georg Hübner und seiner Ehefrau Maria Hübner, Hausfrau, in Hersbruck/Mittelfranken geboren. Von September 1959 bis August 1963 besuchte ich die Grundschule in Ebermannstadt/Oberfranken. Im September 1963 trat ich in das Gymnasium Forchheim, mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig, ein und legte dort nach neun Jahren am 23. Juni 1972 erfolgreich die Reifeprüfung ab. Danach wurde ich zur Ableistung meines Grundwehrdienstes zur Bundeswehr, Sanitätsabteilung München, einberufen, von wo ich nach drei Monaten zur Aufnahme des Pharmaziestudiums an der Universität Erlangen-Nürnberg im Oktober 1972 beurlaubt worden bin. Im November 1974 legte ich dort die Zwischenprüfung ab und nach zwei weiteren Jahren im November 1976 den zweiten Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung ab. Vom 1. Dezember 1976 bis 30. November 1977 war ich zur Ableistung des Praktischen Jahres im Rahmen der pharmazeutischen Ausbildung in der Rosen-Apotheke in Bamberg als Pharmaziepraktikant. Ende November 1977 bestand ich dann den letzten Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung in München und erhielt darauf am 13. Dezember 1977 die Approbation als Apotheker.

Im Wintersemester 1976/77 immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen-Nürnberg im Studienfach Medizin, als Zweitstudienfach neben Pharmazie. Nach erfolgreichem Abschluß der pharmazeutischen Ausbildung führte ich dann das Medizinstudium fort und legte im März 1979 die Ärztliche Vorprüfung und im März 1980 den 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Erlangen ab. Von Herbst 1980 bis Ende 1981 arbeitete ich im Institut für Pharmakologie und Toxikologie bei Prof. Estler an meiner Dissertationsarbeit. Nach Abschluß des klinischen Teils des Medizinstudiums wurde darauf im März 1982 der 2. Abschnitt der Ärtzl. Prüfung abgelegt. Das Praktische Jahr von April 1982 bis März 1983 verbrachte ich in Erlangen (Innere Medizin sowie Kinderheilkunde als Wahlfach) und am Lehrkrankenhaus Fürth (Chirurgie). Der schriftliche Teil des 3. Prüfungsabschnittes wurde am 7.4.1983, der mündliche Teil am 21.4.1983 in Erlangen erfolgreich abgelegt.



Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197